

10/525012 525,012

の特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 3 月 4 日 (04.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/018447 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 323/00, (TOBE, Yoshito) [JP/JP]; 〒659-0096 兵庫県 芦屋市 山手町 3 0-3 Hyogo (JP). 廣瀬 敬治 (HIROSE, Keiji) [JP/JP]; 〒563-0105 大阪府 豊能郡 豊能町 新光風台 3-2 8-5 Osaka (JP).
- G01N 21/64, 31/00, 21/78
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/007313
- (22) 国際出願日: 2003 年 6 月 10 日 (10.06.2003) (74) 代理人: 細田 芳徳 (HOSODA, Yoshinori); 〒540-6591 大阪府 大阪市 中央区 大手前一丁目 7 番 3 1 号 OMM ビル 5 階 私書箱 2 6 号 細田国際特許事務所内 Osaka (JP).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語 (81) 指定国 (国内): US.
- (30) 優先権データ: 特願2002-239777 2002 年 8 月 20 日 (20.08.2002) JP (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 科学技術振興事業団 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION) [JP/JP]; 〒332-0012 埼玉県 川口市 本町四丁目 1 番 8 号 Saitama (JP).
- (72) 発明者; および 添付公開書類:  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 戸部 義人 一 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CHIRAL SENSOR

(54) 発明の名称: キラルセンサー

(57) Abstract: An optically active compound having an unsaturated bond at the optically active combining site, wherein the unsaturated bond and a fluorescent substituent or a substituent capable of imparting fluorescence are united in a conjugated state; and a chiral sensor consisting of the compound. The chiral sensor can recognize specific chiral compounds highly sensitively and highly selectively.

(57) 要約: 不飽和結合を有する光学活性結合部位の該不飽和結合と蛍光性置換基または蛍光性を付与する置換基とが共役するように結合してなる光学活性化合物、および前記光学活性化合物からなるキラルセンサー。該キラルセンサーは、特定のキラル化合物を高感度かつ高選択的に認識することができる。

WO 2004/018447 A1



## 明細書

### キラルセンサー

#### 技術分野

本発明は、光学活性化合物およびそれからなるキラルセンサーに関する。更に詳しくは、キラル化合物を高感度で認識することができる光学活性化合物およびそれからなるキラルセンサーに関する。キラルセンサーは、アミン、アミノ酸およびアミノアルコール類に対して生理活性との関係から分離やセンシング、麻薬検出、産地特定のためのセンシングなどにおいて有用である。

#### 背景技術

光学異性体のある医薬品は、副作用などの観点から、光学的に純粋な化合物として開発する必要がある、光学分割や光学純度検定の重要性がますます大きくなっている。

特に、エタノールアミン誘導体やカテコールアミン誘導体などの光学活性アミン類は、中枢神経に対して生理活性を有し、多くの医薬品中間体としても重要な化合物である。そこで、従来、光学活性アミン類の光学分割や分析目的のため、クラウンエーテルを用いたホスト-ゲスト相互作用に基づく鏡像体識別錯形成について多くの研究がなされている〔X. X. Zhang, J. S. Bradshaw, R. M. Izatt : Chem. Rev., 97, 3313-3361 (1997); K. Hirose, J. Incl. Phenom. and Macrocyclic Chem., 39, 193-209 (2001). など〕。しかしながら、これらは、感度が低く、実用化されたものがほとんどない。

最近、開発されているキラルセンサーとして、ビナフトールを分子内に含む鎖状のもの (J. Lin, Q.-S. Hu, M.-H. Xu, L. Pu, J. Am. Chem. Soc., 124, 2088-2089(2002); J. L. Tian, J. C. Yong, S. Z. Ke, D. Wang, W. G. Da, Z. Y



. Xiao, Chirality, 13, 595-600 (2001); D. Wang, T.-J. Liu, W.-C. Zhang, W. T. Slaven, C.-J. Li, Chem. Commun., 1998, 1747-1748)、およびデンドリマー型のもの(V. J. Pugh, Q.-S. Hu, L. Pu, Angew. Chem. Int. Ed., 39, 3638-3641 (2000); L.-Z. Gong, Q.-S. Hu, L. Pu, J. Org. Chem., 66, 2358-2367 (2001).)がある。これらを用いた場合、蛍光発光を利用した高感度なセンサーとなる。しかしながら、これらには、合成が容易で選択性の高いセクター（結合部位）がないため、実用化されているものがほとんどない。

また、天然のアミノ酸や生理活性物質は、すべてキラル化合物であるが、これらキラル化合物を高感度で迅速に認識しうるセンサーの開発が待ち望まれているのが現状である。これは、これまでのセンサーでは、レセプターの鏡像体ターゲットに対する高い結合性能と高い選択性の両立が非常に困難であることに基づく。

#### 発明の開示

本発明の目的は、特定のキラル化合物を高感度かつ高選択的に認識しうる、実用上極めて有用なキラルセンサーを提供することにある。

本発明は、

〔１〕 不飽和結合を有する光学活性結合部位の該不飽和結合と蛍光性置換基または蛍光性を付与する置換基とが共役するように結合してなる光学活性化合物、および

〔２〕 前記光学活性化合物からなるキラルセンサーに関する。

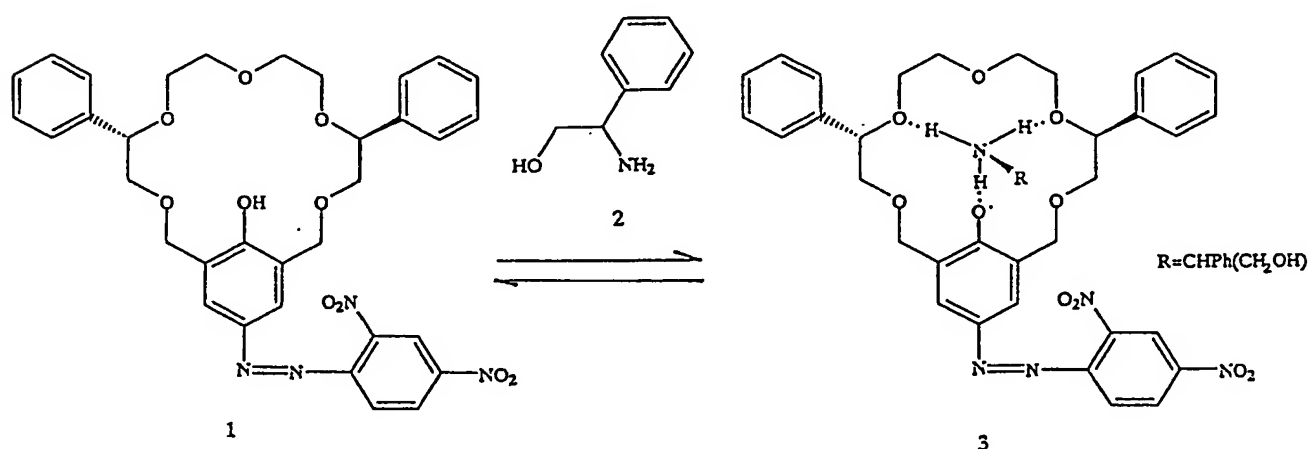
#### 発明を実施するための最良の形態

本発明者らは、擬18-クラウン-6骨格をもつ多くの光学活性クラウンエーテルを合成し、溶液中における鏡像体識別錯形成について研究を行った結果、特に



エタノールアミン誘導体に対する不斉選択性が高いフェノール性クラウンエーテルを開発することに成功している。この化合物は、①市販の安価なキラル化合物から合成できること、②フェノール部分（酸性）があるので、中性アミンと結合し、塩錯体を形成すること、③塩錯体形成にともなって吸収スペクトルが変化することなどの特徴がある。

数多くの化合物を合成し、クラウンエーテル環のキラル中心の位置やキラル中心の置換基について最適化を行ったところ、式：

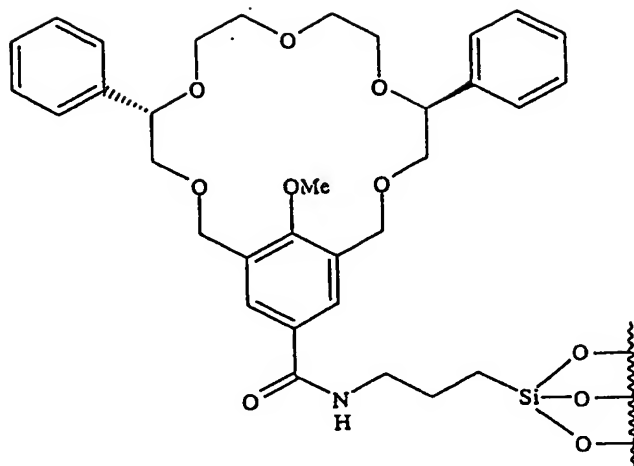


において、ホスト分子1がすべての点において優れていることがわかった。ホスト分子1は、アミノアルコール2と塩錯体3を形成する。

この例では、室温における錯安定度定数のR/S比は、13倍に達している。このホスト分子1の高い不斉選択性は、可視吸収スペクトルにおいて、約560 nm付近のフェノラート塩錯体に基づく吸収の吸光度の大きな差に反映されている。

本発明者らは、更に選択性を向上させるための研究を続ける一方で、不斉認識ホストの実用化への展開も行った。その結果、式：





で表されるキラルセクターを光学異性体分離用クロマトグラフィーに応用したところ、世界初の化学結合型光学活性カラムとして実用化に成功した。このキラルセクターは、光学活性カラム用キラルセクターとして十分に高い不斉認識能を有している。

このように、擬18-クラウン-6型ホスト化合物は、非常に高い不斉認識能を有し、キラル部位を最適化することによって実用化に耐えるほどのコストになることが実証された。

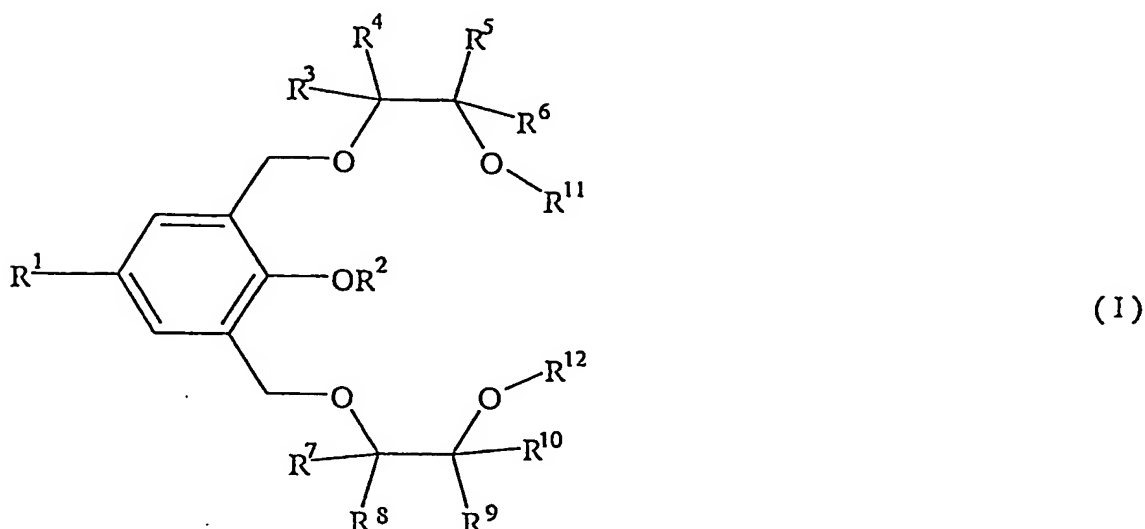
次に、本発明者らは、さらに高感度で検体を検出し、さらには選択性を増幅させるために、新たな原理による不斉認識能の向上策の開発が必要であると考え、蛍光スペクトルに注目した。

一般に、蛍光性ホスト化合物の感度のよさを利用し、これらの微量分析への応用展開が行われている。本発明者らは、蛍光ホスト化合物の高い感度に加え、発光特性とホスト-ゲスト錯形成平衡反応の特徴を巧みに利用し、選択性増幅効果のある蛍光性新規ホストを開発した。

これが、不飽和結合を有する光学活性結合部位の該不飽和結合と蛍光性置換基または蛍光性を付与する置換基とが共役するように結合してなる光学活性化合物であり、この化合物は、キラルセンサーとして有用な化合物である。



前記光学活性化合物の代表例としては、式(I):



(式中、 $R^1$  は、芳香族基または芳香族エチニル基を示す。 $R^2$  は、水素原子または炭素数 1～10 のアルキル基を示す。 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を有していてもよい炭素数 1～30 のアルキル基、炭素数 3～30 の環状アルキル基または炭素数 6～30 のアリール基を示すが、 $R^4$  と  $R^5$  および  $R^8$  と  $R^9$  はそれぞれ結合して炭素数 2～60 のアルキレン基を形成してもよい。 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それぞれ独立して、水素原子またはヘテロ原子を有していてもよい炭素数 1～15 のアルキル基を示すが、 $R^{11}$  と  $R^{12}$  が結合してヘテロ原子を有していてもよい炭素数 2～30 のアルキレン基を形成していてもよい。)

で表される化合物が挙げられる。

式(I) において、 $R^1$  は、芳香族基または芳香族エチニル基を示す。

芳香族基としては、例えば、フェニル基、トリル基、キシリル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基、ピレニル基などの炭素数 6～20、好ましくは炭素数 6～16 のアリール基、ベンゾチアゾリル基、ナフトチアゾリル基などの炭素数 6～20、好ましくは炭素数 6～16 のヘテロ原子を有するア



リール基などが挙げられる。これらの中では、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基、ピレニル基およびベンゾチアゾリル基が好ましい。

芳香族エチニル基としては、例えば、フェニルエチニル基、トリルエチニル基、キシリルエチニル基、ビフェニルエチニル基、ナフチルエチニル基、アントリルエチニル基、フェナントリルエチニル基、ピレニルエチニル基などの炭素数 8～22、好ましくは炭素数 8～18のアリールエチニル基、ベンゾチアゾリルエチニル基、ナフトチアゾリルエチニル基などの炭素数 8～22、好ましくは炭素数 8～18のヘテロ原子を有するアリールエチニル基などが挙げられる。これらの中では、フェニルエチニル基、ナフチルエチニル基、アントリルエチニル基、フェナントリルエチニル基、ピレニルエチニル基およびベンゾチアゾリルエチニル基が好ましい。

$R^2$  は、水素原子または炭素数 1～10のアルキル基を示す。これらの中では、水素原子およびメチル基が好ましい。

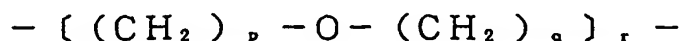
$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を有していてもよい炭素数 1～30のアルキル基、炭素数 3～30の環状アルキル基または炭素数 6～30のアリール基を示すが、 $R^4$  と  $R^5$  および  $R^8$  と  $R^9$  はそれぞれ結合して炭素数 2～60アルキレン基を形成してもよい。前記置換基としては、例えば、水酸基、チオール基、アミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）などが挙げられる。 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  は、水素原子であることが好ましい。

$R^6$  および  $R^{10}$  の例としては、フェニル基や1-ナフチル基などの炭素数 6～30、好ましくは炭素数 6～12のアリール基、1-アダマンチル基などの炭素数 3～30、好ましくは炭素数 3～10の環状アルキル基などが挙げられる。好適な  $R^6$  および  $R^{10}$  の例としては、フェニル基、1-ナフチル基、1-アダマンチル基、1-(3,5-ジメチル)フェニル基および1-ビ-2-ナフチル基が挙げられ、なかでもフェニル



基が好ましい。

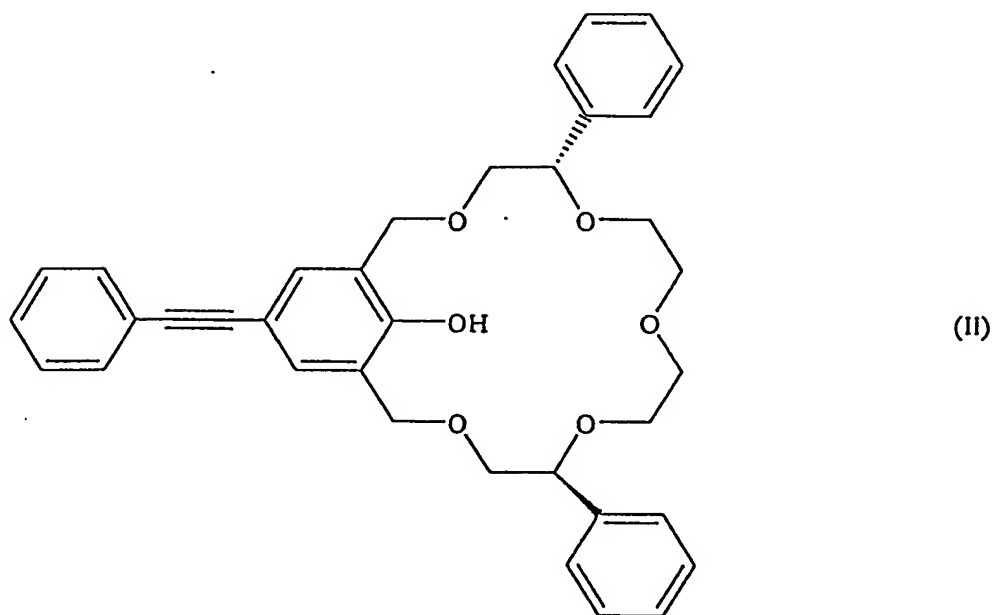
$R^{11}$ および $R^{12}$ は、それぞれ独立して水素原子またはヘテロ原子を有していてもよい炭素数1～15のアルキル基を示すが、 $R^{11}$ と $R^{12}$ が結合してヘテロ原子を有していてもよい炭素数2～30のアルキレン基を形成していてもよい。前記ヘテロ原子としては、例えば、酸素原子、硫黄原子、チッ素原子などが挙げられる。好適な $R^{11}$ および $R^{12}$ としては、 $R^{11}$ と $R^{12}$ とが結合して、式：



(式中、 $p$ 、 $q$ および $r$ は、それぞれ独立して、1～15の整数を示す。)

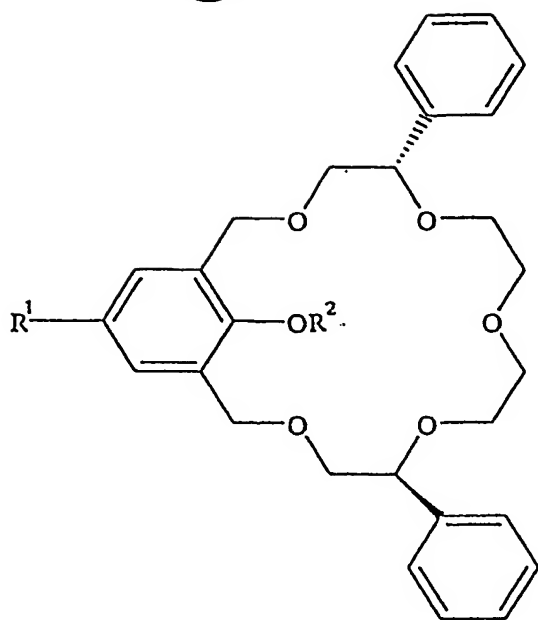
で表される基が挙げられる。

前記光学活性化合物の中で、好適なものとしては、式(II)：



に代表される式(III)：





(III)

(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は前記と同じ)

で表される化合物が挙げられる。式(II)で表される化合物の基本骨格は、不斉炭素が2つのフェノール性擬18-クラウン-6型ホストであり、フェノール性ヒドロキシ基のパラ位にフェニルアセチレンを導入し、ホストを蛍光性とするとともに、フェノール性ヒドロキシ基の酸性度をアミンとの塩形成が十分できる程度にしている。

なお、ホストの蛍光発光帯域が錯体の吸収帯域と重なるようにしてあるところが、本発明の光学活性化合物の設計上の重要な点である。

その結果、

- ① 基底状態での錯形成による消光(static quenching)、
- ② 励起状態での相互作用による消光(dynamic quenching)、および
- ③ ホストの蛍光発光が錯体により再吸収されることによる消光(reabsorption quenching)

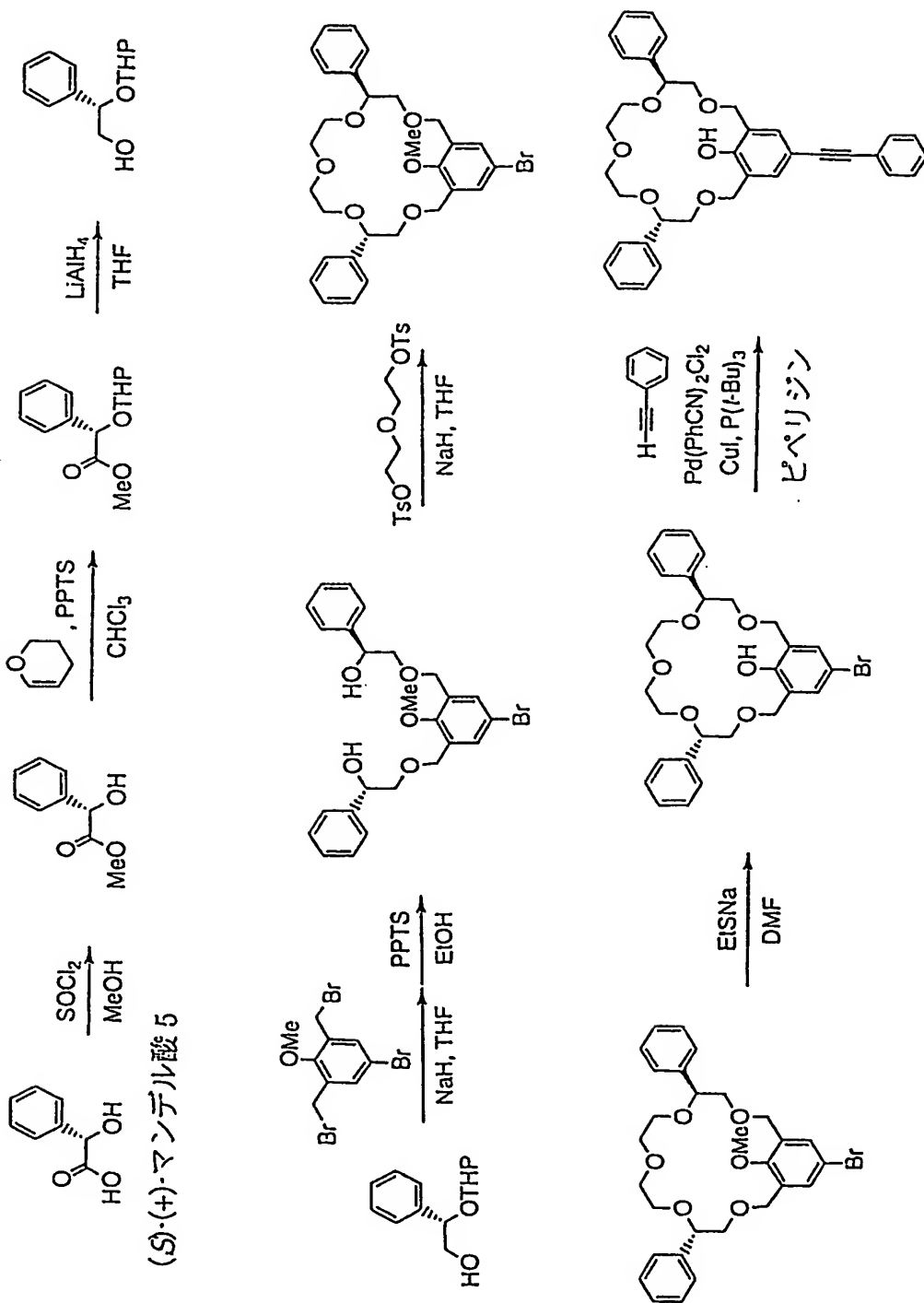
の3つの消光過程が考えられる。

前記①の効果は、必ず不斉選択性が増幅されるように働き、また前記②の効果による選択性の増幅もありうる。

本発明の光学活性化合物において、例えば、式(II)で表される化合物は、以下



のスキーム：





に記載された合成経路で、(S)-マンデル酸から 8 段階を経て得ることができる。より具体的には、以下の実施例に記載の方法により、本発明の光学活性化合物を製造することができるが、かかる実施例は、本発明の実施態様の一例であるため、本発明は、かかる実施例のみに限定されるものではない。

かくして式(I) で表される化合物に代表される、不飽和結合を有する光学活性結合部位の該不飽和結合と蛍光性置換基または蛍光性を付与する置換基とが共役するように結合してなる光学活性化合物を得ることができる。

本発明のキラルセンサーは、前記光学活性化合物からなる。本発明のキラルセンサーは、前記光学活性化合物をそのままの状態で用いたものであってもよく、溶媒に溶解させたものであってもよく、あるいは前記光学活性化合物を、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレンなどの熱可塑性樹脂中に練り込み、これを製膜化させた多孔質フィルムなどのフィルムや、ビーズ、ペレット、プレートなどの所望の形状および大きさに成形した成形体などであってもよい。さらに、本発明のキラルセンサーは、式(I) において、 $R^1$  で表される基に、例えば、ビニル基などに代表されるアシル基などの重合性基を導入し、その重合性基によって、式(I) で表される化合物を単独重合させたり、他のモノマーと共重合させることによって得られたポリマーを製膜化させた多孔質フィルムなどのフィルムや、ビーズ、ペレット、プレートなどの所望の形状および大きさに成形された成形体などであってもよい。このように、本発明のキラルセンサーは、種々の形態で広範囲に用いることができるものである。

本発明のキラルセンサーは、例えば、高感度と高選択性の双方を要する低濃度物質のキラルセンサーとして、励起光よりも長波長側の錯体の吸収帯域での蛍光発光をモニターすることにより、用いることができる。

本発明のキラルセンサーは、特定のキラル化合物を高感度かつ高選択的に認識することができるので、実用上極めて有用であり、例えば、アミン、アミノ酸およびアミノアルコール類については生理活性との関係から分離やセンシング、麻



薬検出、産地特定のためのセンシングなどにおいて好適に使用しうるものである。

次に、本発明を実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

なお、下記の実施例で使用した分析装置は、以下のとおりである。

(a) NMR スペクトル：核磁気共鳴スペクトル

日本分光（株）製、JEOL JNM-GSX-270

(b) IRスペクトル：

日本分光（株）製、JASCO フーリエ変換赤外分光光度計 FT/IR-410

(c) 旋光度：

日本分光（株）製、JASCO デジタル旋光計 DIP-370

(d) 融点：

顕微鏡付きホットプレート

(e) マススペクトル：

（株）島津製作所製、SHIMADZU LCMS-2010

(f) オープンカラムクロマトグラフィー：

メルク(MERCK) 社製、Silica-gel 60 (70-230 mesh ASTM)

(g) リサイクル分取高速液体カラムクロマトグラフィー：

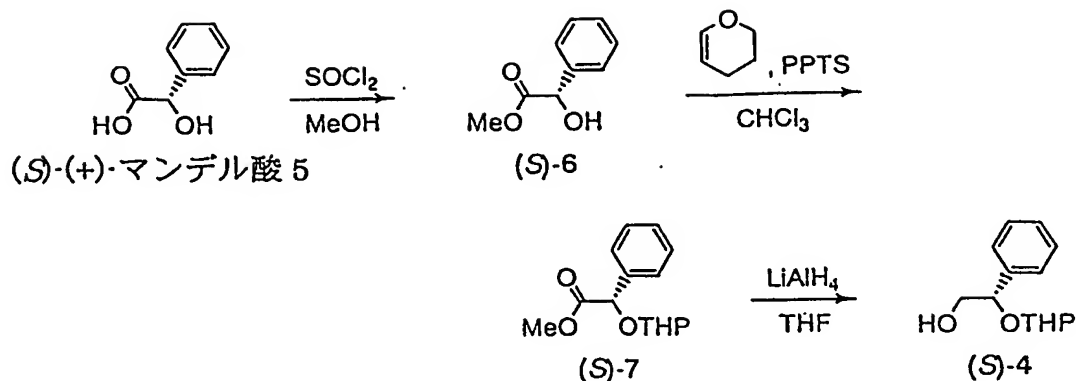
日本分析工業（株）製、LC-908 20 mm JAUGEL-1H, 2H GPC

(h) 薄層クロマトグラフィー：

メルク(MERCK) 社製、Silica-gel 60 F<sub>254</sub>

実施例 1〔キラルユニット(S)-4 の合成〕





1 Lの三口フラスコに、メタノール (300 mL, 7.41 mol) と (S)-(+)-マンデル酸 5 (50.2 g, 330 mmol)を入れて攪拌し、氷-食塩浴で0 °Cに冷却した後、塩化チオニル (27.0 mL, 379 mmol)を滴下漏斗よりゆっくりと滴下し、滴下終了後に常温に戻して23時間攪拌した。

次に過剰な塩化チオニルとメタノールを減圧蒸留した後、クロロホルムで抽出を行い、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濃縮することにより、(S)-(+)-マンデル酸メチル(S)-6 (47.5 g, 286 mmol)を白色固体として得た。

塩化カルシウム管を取り付けた1 Lのナスフラスコにクロロホルム (700 mL) と (S)-(+)-マンデル酸メチル (S)-6 (47.3 g, 285 mmol)を入れた後、ジヒドロピラン (100 mL, 1.07 mol)を加えて氷浴下で40分間攪拌し、ピリジニウムパラトルエンスルホナート (3.56 g, 14.2 mmol)を加えた。室温に戻して3時間攪拌した後、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮して黄色油状の(S)-7の粗生成物 (93.9 g)を得た。

窒素気流下、1 Lの三口フラスコに無水テトラヒドロフラン (500 mL)を入れ、ドライアイス-油浴で-20 °Cに冷却した後、水素化リチウムアルミニウム (6.92 g, 182 mmol)をゆっくりと加えた。

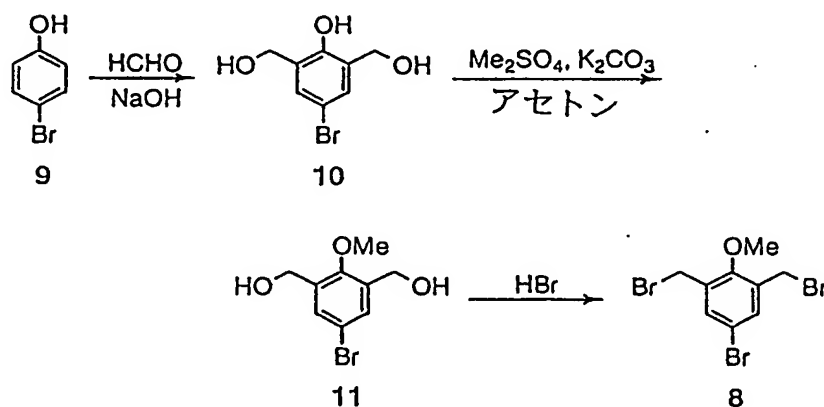
次に、黄色油状の粗生成物(S)-7 (32.9 g)を無水テトラヒドロフラン (50 mL)



に溶かした溶液を、上記の溶液に1時間かけてゆっくりと滴下し、室温で3時間攪拌した後、再びドライアイス-油浴で-20℃に冷却し、アセトン(45 mL)を加えて反応を停止した。

一晩攪拌した後、この溶液を吸引濾過し、固体部分および濾液部分をそれぞれヘキサン-酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して薄い黄色油状物として(S)-4 (24.9 g, 112 mmol)を得た(収率 97%)。

#### 実施例2〔トリブロマイド8の合成〕



アルミホイルで覆って遮光した3 Lの三角フラスコに水酸化ナトリウム(135 g, 3.27 mol)と水(540 mL)を入れ、冷やしながら完全に溶かし、これにp-ブロモフェノール(508 g, 2.85 mol)を加えて完全に溶かした。室温に戻して37%のホルムアルデヒド水溶液(1200 mL, 16.1 mol)を加えて、12日間放置した。氷浴させて、メカニカルスターラーでよく攪拌しながら3 N硫酸を滴下し、5時間放置して析出した固体を吸引濾過し、水洗後、風乾してトリオール体10の粗生成物(848 g)を得た。

3 Lの三口フラスコに、アセトン(2 L)、炭酸カリウム(100 g, 720 mmol)、前記で得られた粗トリオール体10を粉碎したもの(103 g)および硫酸ジメチル

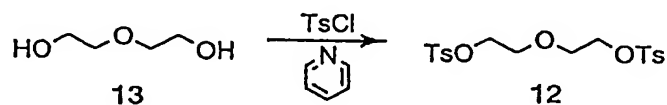


(43.0 mL, 431 mmol)を加え、60 °Cの湯浴で温めながら3時間加熱還流した。室温に戻した後、水(500 mL)を加え、アセトンを用いたロータリーエバポレーターで減圧下、留去した。析出した固体を吸引濾過し、水洗後、風乾して化合物11 (117 g)を得た。

得られた化合物11 (59.2 g) を48%の臭化水素水(2 L)が入った3 Lの三口フラスコに入れ、60 °Cで温めながらメカニカルスターラーで4時間撹拌した。室温に戻して、水(500 mL)を加え、析出した肌色固体を吸引濾過した。これを適当な量のクロロホルムに溶かしてシリカゲルで濾過し、濃縮することにより、白色固体としてトリブロマイド8 (53.3 g, 142 mmol)を得た(収率 73%)。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) δ : 4.00 ppm (3H, s, OMe), 4.48 (4H, s, benzyl), 7.49 (2H, s, ArH)

### 実施例3〔ジエチレングリコールジトシラート12の合成〕



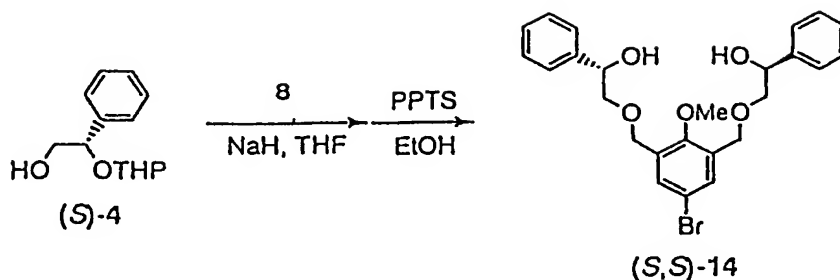
500 mLのナスフラスコに、ジエチレングリコール13 (15.0 mL, 155 mmol)とピリジン(300 mL)を入れ、氷浴下で塩化p-トルエンスルホン(68.0 g, 351 mmol)をゆっくりと加えた。氷浴下で4時間撹拌した後、反応溶液を氷が入った1 Lの三角フラスコに入れ、氷浴下で濃塩酸(220 mL)を加えてpHを4とした。反応混合物を吸引濾過した後、クロロホルムに溶かし、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して12 (54.4 g, 131 mmol)を白色固体として得た(収率 85%)。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) δ : 2.45 ppm (6H, s, CH<sub>3</sub>), 3.61 (4H, t, -CH<sub>2</sub>-), 4.10 (4H, t, -CH<sub>2</sub>-), 7.34 (4H, d, J = 8.3 Hz, ArH), 7.78 (4H, d,



$J = 8.3 \text{ Hz, ArH}$ )

#### 実施例 4〔ジオール体(S,S)-14の合成〕



窒素気流下、1 Lの三口フラスコに無水テトラヒドロフラン (250 mL) と60%水素化ナトリウム (5.41 g, 135 mmol) を入れ、そこへ無水テトラヒドロフラン (130 mL) に溶かした(S)-4 (19.1 g, 85.9 mmol) を1時間かけて滴下した。60 °Cで30分間還流した後、無水テトラヒドロフラン (130 mL) に溶かした化合物 8 (12.2 g, 32.7 mmol) を1.5 時間かけて滴下した。そのまま一晩攪拌し、加熱をやめ、氷浴下で水 (20 mL) をゆっくりと滴下して反応を終了させた後、溶液を減圧濃縮した。この残渣をヘキサン-酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して赤褐色の油状物 (26.8 g) を得た。

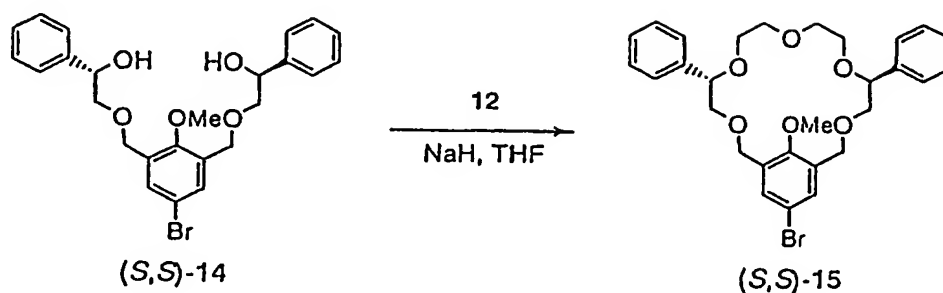
この生成物を塩化カルシウム管を取り付けた500 mLのナスフラスコへ移し、エタノール (130 mL) とピリジニウムパラトルエンスルホナート (1.14 g, 4.54 mmol) を加え、50 °Cで4日間攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製することにより、黄色油状物として (S,S)-14 (13.3 g, 27.8 mmol) を得た (収率 85%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$ : 3.56 ppm (2H, dd,  $J = 8.5, 9.5 \text{ Hz}$ ,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.69 (2H, dd,  $J = 3.5, 9.5 \text{ Hz}$ ,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.73 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.60 (4 H, s, benzyl), 4.94 (2H, dd,  $J = 3.5, 8.5 \text{ Hz}$ , methine), 7.28-7.40 (10H,



m, Ph), 7.48 (2H, s, ArH)

#### 実施例 5〔クラウンエーテル(S,S)-15の合成〕

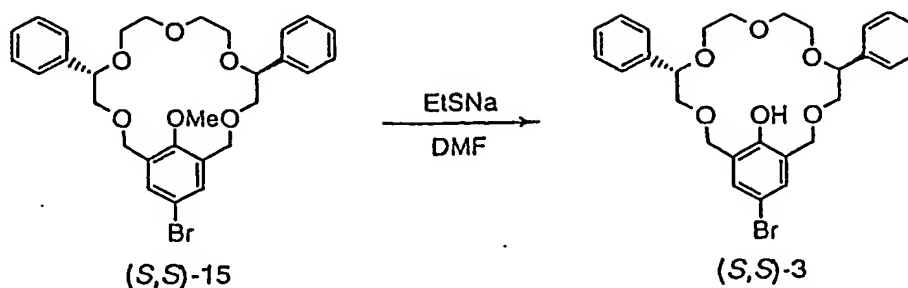


窒素気流下、2 Lの三口フラスコに、60%水素化ナトリウム (3.57 g, 89.1 mmol)を入れ、ヘキサンでヌジョールを洗い、無水テトラヒドロフラン (800 mL)を加え、加熱還流させた。無水テトラヒドロフラン (100 mL) に溶かした化合物 12 (6.52 g, 15.7 mmol)と(S,S)-14 (7.38 g, 15.4 mmol)の混合溶液を針付き滴下ロートを用いて19時間かけて滴下し、65 °Cで22時間加熱した後、氷浴下で水 (50 mL)を滴下して反応を止めた。溶液を減圧濃縮した後、残渣をヘキサン-酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して赤褐色油状物 (7.44 g)を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製することにより、白色泡状固体として(S,S)-15 (2.21 g, 3.96 mmol)を得た (収率 26%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$ : 3.42-3.68 ppm (12H, m,  $-\text{OCH}_2-$ ), 4.26 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.52 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz, methine), 4.44, 4.69 (4H, AB,  $J = 10.0$  Hz, benzyl), 7.28-7.37 (10H, m, Ph), 7.42 (2H, s, ArH)



### 実施例 6〔クラウンエーテル(S, S)-3 の合成〕

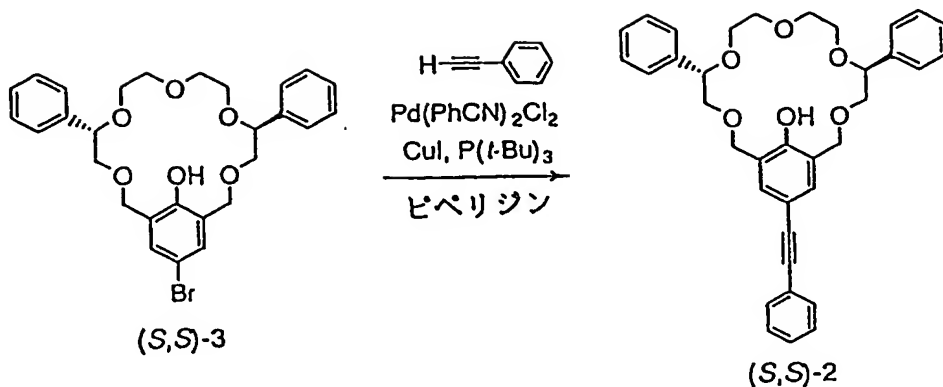


ドラフト内で窒素気流下300 mLの三口フラスコに無水ジメチルホルムアミド (70 mL)を入れ、氷浴で冷却した後、60%水素化ナトリウム (1.79 g, 44.7 mmol)を加えて攪拌し、エタントール (7.0 mL, 92 mmol)をシリンジより滴下した。次に無水ジメチルホルムアミド (30 mL)に溶かした(S,S)-15 (1.90 g, 3.42 mmol)を1時間かけて滴下した後、80 °Cで1時間攪拌した。次いで、氷浴下で水 (10 mL)を加えて反応を停止し、6 N 塩酸を加えて中和した後、クロロホルムで抽出し、有機層をアンチホルミン水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して茶色油状物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、リサイクル分取高速液体カラムクロマトグラフィーで精製することにより、(S,S)-3 (1.32 g, 2.43 mmol)を得た (収率 71%)。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) δ: 3.55–3.80 ppm (12H, m, -OCH<sub>2</sub>-), 4.65 (2H, dd, J = 3.1, 8.5 Hz, methine), 4.73 (4H, s, benzyl), 7.29–7.38 (12 H, m, Ph, ArH)

### 実施例 7〔クラウンエーテル(S, S)-2 の合成〕





30 mL の三口フラスコにセプタムおよび玉入り冷却管を取り付け、窒素気流下でフレイム乾燥した。温度計を取り付け、ヨウ化銅 (I) (4.28 mg, 21.8  $\mu\text{mol}$ ) およびジクロロビス (ベンゾニトリル) パラジウム(II) (32.6 mg, 28.2  $\mu\text{mol}$ ) を加え、アルゴン置換した。ここに (S,S)-3 (505 mg, 929  $\mu\text{mol}$ )、ピペリジン (5 mL) およびトリ-*t*-ブチルホスフィン (20.0  $\mu\text{L}$ , 73.8  $\mu\text{mol}$ ) を加え、凍結脱気を行った。ここにピペリジン (1 mL) 溶液にしたフェニルアセチレン (125  $\mu\text{L}$ , 1.11 mmol) を滴下し、40  $^{\circ}\text{C}$  で4時間撹拌した。フェニルアセチレン (50  $\mu\text{L}$ , 443  $\mu\text{mol}$ ) を追加し、さらに2時間撹拌した。氷浴下で水 (10 mL) を加え、反応を停止した。反応溶液をエーテルで抽出し、有機層を0.1 N 塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-クロロホルム)、リサイクル分取高速液体カラムクロマトグラフィーの順で精製し、肌色固体として (S,S)-2 (298 mg, 528  $\mu\text{mol}$ ) を得た (収率 57%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 30  $^{\circ}\text{C}$ )  $\delta$ : 3.55-3.82 ppm (12H, m,  $-\text{OCH}_2-$ ), 4.67 (2H, dd,  $J = 3.0, 8.6$  Hz, methine), 4.76 (4H, s, benzyl), 7.25-7.39 (12 H, m, ArH), 7.44-7.49 (2H, m, ArH), 8.40 (1H, s, OH)

$^{13}\text{C-NMR}$  (67.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 30  $^{\circ}\text{C}$ )  $\delta$ : 156.0 ppm ( $4^{\circ}$ ), 138.5 ( $4^{\circ}$ ), 132.9 ( $3^{\circ}$ ), 131.3 ( $3^{\circ}$ ), 128.4 ( $3^{\circ}$ ), 128.2 ( $3^{\circ}$ ), 128.0 ( $3^{\circ}$ ), 127.7 ( $3^{\circ}$ ), 126.8 ( $3^{\circ}$ ), 124.8 ( $4^{\circ}$ ), 123.6 ( $4^{\circ}$ ), 114.0 ( $4^{\circ}$ ), 89.3 ( $4^{\circ}$ ), 87.8 ( $4^{\circ}$ ), 81.4 ( $3^{\circ}$ ), 75.0 ( $2^{\circ}$ ), 70.6 ( $2^{\circ}$ ), 70.4 ( $2^{\circ}$ ), 69.0 ( $2^{\circ}$ )



IR (KBr  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3334, 3059, 3029, 2901, 2864, 2208, 1594, 1493, 1477, 1452, 1343, 1267, 1093, 755, 701

比旋光度  $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +82.9$  (c 1.02,  $\text{CHCl}_3$ )

融点 52-54  $^{\circ}\text{C}$

MS (APCI)  $m/z$  563  $(\text{M}-\text{H})^{-}$

以上の結果、(S)-(+)-マンデル酸から8段階全収率 8.5%で、式(II)で表される光学活性化合物が得られた。

次に、2-アミノ-1-プロパノールの両鏡像体を用いて式(II)で表される光学活性化合物の錯形成能と不斉認識能を調べた。

$^1\text{H}$ -NMRスペクトルを用いた $\text{CDCl}_3$ 中における滴定実験により、25  $^{\circ}\text{C}$ の錯安定度定数は、(R)-2-アミノ-1-プロパノールで61  $\text{M}^{-1}$ 、(S)-2-アミノ-1-プロパノールでは14  $\text{M}^{-1}$ となり、 $K_{\text{R}}/K_{\text{S}} = 4.3$  という高い不斉選択性が観測された。 $\text{CHCl}_3$ 中において、UV-visおよび蛍光発光スペクトルを用いて滴定したところ、生じるアンモニウムフェノレート塩錯体は、約330 nmに吸収をもち、式(II)で表される化合物の蛍光スペクトルと非常によく重なっていることが確かめられた。

したがって、強く錯形成するほうが、再吸収が大きくなり、選択性が増幅されることが予想される。そこで、等吸収点である312 nmで励起し、蛍光極大波長である340 nmでの蛍光強度を観測し、そのStern-Volmerプロットより、25  $^{\circ}\text{C}$ における $K_{\text{SV}}$ を求めた。その結果、(R)-2-アミノ-1-プロパノールに対しては、6.6  $\text{M}^{-1}$ 、(S)-2-アミノ-1-プロパノールに対しては3.3  $\text{M}^{-1}$ となり、その比は2倍となった。このように、式(II)で表される光学活性化合物自体が不斉識別能を、その蛍光発光を錯体が再吸収することによって増幅しうることが確かめられた。

以上のように、両鏡像体アミンとの錯安定度に起因する選択性と、両鏡像体アミンより生じる錯体の消光剤としての選択性とが相乗的に働き、選択性が増幅さ



れるため、式(II)で表される化合物に代表される本発明の光学活性化合物は、高い不斉選択性を持つキラルセンサーとなりうることが確認された。

#### 産業上の利用可能性

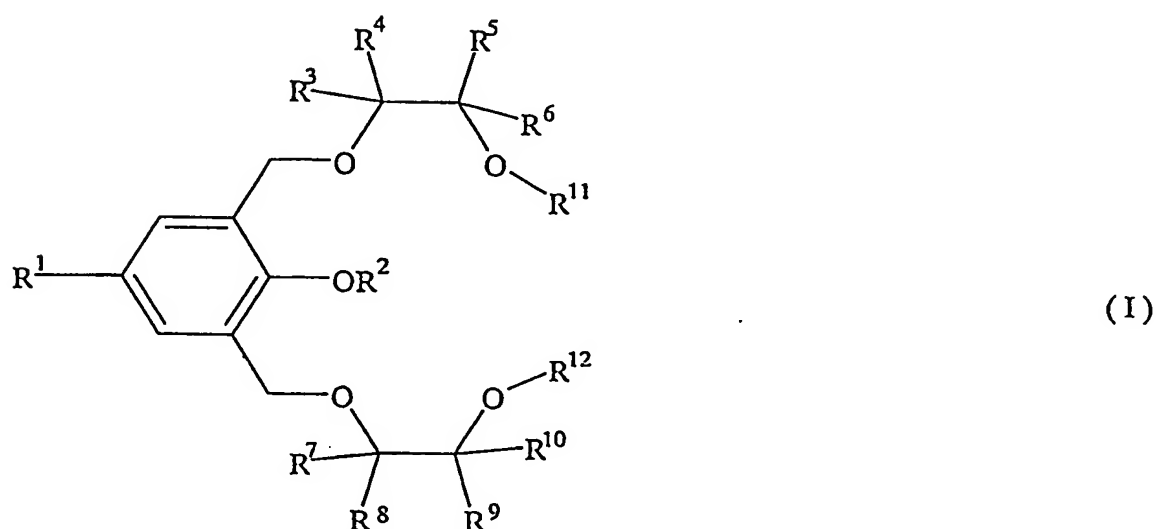
本発明の光学活性化合物は、特定のキラル化合物を高感度かつ高選択的に認識することができるので、キラルセンサーとして、実用上極めて有用なものである。



## 請求の範囲

1. 不飽和結合を有する光学活性結合部位の該不飽和結合と蛍光性置換基または蛍光性を付与する置換基とが共役するように結合してなる光学活性化合物。

2. 式(I):



(式中、 $R^1$  は、芳香族基または芳香族エチニル基を示す。 $R^2$  は、水素原子または炭素数 1～10 のアルキル基を示す。 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を有していてもよい炭素数 1～30 のアルキル基、炭素数 3～30 の環状アルキル基または炭素数 6～30 のアリール基を示すが、 $R^4$  と  $R^5$  および  $R^8$  と  $R^9$  はそれぞれ結合して炭素数 2～60 のアルキレン基を形成してもよい。 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それぞれ独立して、水素原子またはヘテロ原子を有していてもよい炭素数 1～15 のアルキル基を示すが、 $R^{11}$  と  $R^{12}$  が結合してヘテロ原子を有していてもよい炭素数 2～30 のアルキレン基を形成していてもよい。)

で表される請求項 1 記載の光学活性化合物。



3. 請求項 1 または 2 記載の光学活性化合物からなるキラルセンサー。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP03/07313

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D323/00, G01N21/64, G01N31/00, G01N21/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D323/00, G01N21/64, G01N31/00, G01N21/78

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	TANIGAWA, Isamu et al., SYNTHETIC MACROCYCLIC LIGANDS. VI. LITHIUM ION-SELECTIVE FLUORESCCENT EMISSION WITH CROWNED BENZO- AND NAPHTHO-THIAZOLYLPHENOLS, Tetrahedron Letters, 1984, Vol.25, No.46, pages 5327 to 5330	1, 2 3
X A	NAKASHIMA, Ken'ichiro et al., Fluorescence reactions of crown benzothiazolylphenols with alkali and alkaline earth metal ions and their analytical application, Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1987, Vol.60, No.9, pages 3219 to 3223	1, 2 3
X A	NAKASHIMA, Ken'ichiro et al., A SENSITIVE METHOD FOR THE FLUOROMETRIC DETERMINATION OF LITHIUM WUTH A "CROWNED" BENZOTHIAZOLYLPHENOL, Talanta, 1984, Vol.31, No.9, pages 749 to 751	1, 2 3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
05 August, 2003 (05.08.03)

Date of mailing of the international search report  
19 August, 2003 (19.08.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07313

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WANG, Defen et al., Synthesis of 2'-hydroxy-1', 3-xylyl crown ethers, Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao, 1985, Vol.6, No.1, pages 45 to 48	1,2 3
A	TSUBAKI, Kazunori et al., Visual Enantiomeric Recognition Using Chiral Phenolphthalein Derivatives, ORGANIC LETTERS, 2001, Vol.3, No.25, pages 4071 to 4073	1-3



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07313

## <Concerning the subject of search>

Claim 1 relates to a compound defined by a desired property that "having an unsaturated bond at the optically active combining site, wherein the unsaturated bond and a fluorescent substituent or a substituent capable of imparting fluorescence are united in a conjugated state", while claim 3 relates to a chiral sensor consisting of a compound defined by the desired property. Claims 1 and 3 include all compounds having such a property, but only a few of the claimed compounds are disclosed within the meaning of PCT Article 5, so that claims 1 and 3 are not supported by the description within the meaning of PCT Article 6.

As to the wording "an optically active compound having an unsaturated bond at the optically active combining site, wherein the unsaturated bond and a fluorescent substituent or a substituent capable of imparting fluorescence are united in a conjugated state", the scope of such compounds cannot be specified even in consideration of the common general knowledge at the time of filing. Thus, claims 1 and 3 do not satisfy the requirement of clearness as provided for in PCT Article 6.

Therefore, this search has been made on parts which are disclosed in the description and supported thereby, that is, compounds specified in claim 2 and chiral sensors consisting of the same. As to claim 2, complete search has been made.



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> C07D323/00, G01N21/64, G01N31/00, G01N21/78

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> C07D323/00, G01N21/64, G01N31/00, G01N21/78

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	TANIGAWA, Isamu et al., SYNTHETIC MACROCYCLIC LIGANDS. VI. LITHIUM ION-SELECTIVE FLUORESCCENT EMISSION WITH CROWNED BENZO- AND NAPHTHO-THIAZOLYLPHENOLS, Tetrahedron Letters, 1984, Vol. 25, No. 46, pp. 5327-5330	1, 2 3
X A	NAKASHIMA, Kenichiro et al., Fluorescence reactions of crown benzothiazolylphenols with alkali and alkaline earth metal ions and their analytical application, Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1987, Vol. 60, No. 9, pp. 3219-3223	1, 2 3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05.08.03

国際調査報告の発送日

19.08.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

新 留 素 子



4 P 2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	NAKASHIMA, Kenichiro et al., A SENSITIVE METHOD FOR THE FLUOROMETRIC DETERMINATION OF LITHIUM WITH A "CROWNED" BENZOTHAZOLYLPHENOL, Talanta, 1984, Vol. 31, No. 9, pp. 749-751	1, 2 3
X A	WANG, Defen et al., Synthesis of 2'-hydroxy-1',3'-xylyl crown ethers, Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao, 1985, Vol. 6, No. 1, pp. 45-48	1, 2 3
A	TSUBAKI, Kazunori et al., Visual Enantiomeric Recognition Using Chiral Phenolphthalein Derivatives, ORGANIC LETTERS, 2001, Vol. 3, No. 25, pp. 4071-4073	1 - 3



## &lt;調査の対象について&gt;

請求の範囲1は、「不飽和結合を有する光学活性結合部位の該不飽和結合と蛍光性置換基または蛍光性を付与する置換基とが共役するように結合してなる」という所望の性質により定義された化合物に関するものであり、請求の範囲3は、上記所望の性質により定義された化合物からなるキラルセンサーに関するものである。そして、請求の範囲1, 3は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT第5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分に過ぎず、PCT第6条の意味での明細書の開示による裏付けを欠くものと認められる。

また、「不飽和結合を有する光学活性結合部位の該不飽和結合と蛍光性置換基または蛍光性を付与する置換基とが共役するように結合してなる光学活性化合物」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲1, 3は、PCT第6条における明確性の要件も欠いている。

よって、調査は、明細書に開示され、裏付けられている部分、すなわち、請求の範囲2に特定されている化合物および該化合物からなるキラルセンサーについて行った。また、請求の範囲2については、完全な調査を行った。